

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.
SECRETARIA DE SALUD.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SOBREVIDA DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES
EXTRAGONADALES EN NIÑOS DEL INP.**

REVISIÓN DE CASOS.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA.

DRA. MARÍA ALICIA MARTÍNEZ PÉREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA.

MÉXICO, D. F.

2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA.

**SOBREVIDA DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES
EXTRAGONADALES EN NIÑOS DEL INP.**

**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
DIRECTOR GENERAL INP.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA.**

**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.**

**DRA MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO.**

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por permitirme hacer lo que me gusta y guiar mis pasos, a mis padres (Victorio y Ma. Elena) y mis suegros (Antonio y Ma. Elena) por su apoyo incondicional, a Victoria y Antonio por ser la razón de mi vida.

**Sobrevida de los Tumores de Células Germinales Extragonadales
en niños del INP.
Revisión de casos.**

Dra. María Alicia Martínez Pérez

PALABRAS CLAVE: GERMINALES EXTRAGONADALES.

RESUMEN.

Los tumores de células germinales extragonadales representan del 2 al 5% de las neoplasias malignas germinales en adultos. En niños los tumores de células germinales son infrecuentes, constituyendo 1 al 4% de todas las neoplasias de la infancia y adolescencia, según las diferentes series, de estos, la localización extragonadal ocupa un significativo porcentaje de hasta el 46%, encontrándose escasos estudios de estos tumores con dicha localización en niños, por lo que es importante conocer la repercusión que este tipo de tumores tienen en la sobrevida de los pacientes atendidos en el INP en un periodo de 15 años. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal, revisando los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de tumor germinal extragonadal, de 1983 a 1997 en el INP, registrando variables epidemiológicas, sitio afectado, estadio del tumor al diagnóstico, variedad histológica, tratamiento, complicaciones y

estado actual para analizar la sobrevida de los pacientes con dicho tumor. Se revisaron 33 expedientes encontrando predominio del sexo masculino 21, siendo la edad más frecuente al diagnóstico de 135.21 meses, con localizaciones más frecuentes en cerebro (69.7%) y mediastino (27.3%), la presencia de metástasis al diagnóstico fue de 21.2% (7/33) de los pacientes, siendo el tumor más frecuente de histología mixta en el 51.5%. El Germinoma fue el tumor más frecuente en general en su forma pura.

El tratamiento consistió en cirugía, quimioterapia y radioterapia.

La combinación de varios esquemas de quimioterapia fue la más usada sobre todo en pacientes con enfermedad metastásica obteniéndose pobre respuesta.

Se obtuvo una sobrevida en el 63.6% (21/33) con respuesta completa a 5 años y progresión tumoral en el 24.2% (8/33), encontrando en estos últimos enfermedad metastásica al diagnóstico.

Se encontró mayor sobrevida en los pacientes con tumores a nivel cerebral con variedad histológica de Germinoma. La sobrevida en este estudio fue del 63.6% que se encuentra por arriba del porcentaje reportado en la literatura mundial.

SUMMARY.

The extragonadal germ cell tumors represent 2 to 5 % of all adult germ cell tumors. In children germ cell tumors are rare, represented 1 to 4% of all malignancies in the infancy and teen-agers. In several series, extragonadal location represent until 46%, however, there are only a few articles about this location in children. For this reason is important to know the effect of these tumors in the survival of the patients in the National Pediatric Institute in a period of 15 years. The authors undertook a retrospective review of patients with diagnosis of extragonadal germ cell tumors between 1983 and 1997 in NPI. The epidemiology, location, stage, histology, treatment, complications and actual condition, are registered to analyze the survival of these patients. Thirty three records of patients with this tumor was reviewed, there were 63.6% male, the aged at diagnosis was 135.21 months, the tumor location more frequent were cerebral (69.7%), and mediastinal (27.3%). The metastatic disease is in 21.2% at diagnosis, the mixed histology was the most frequent in 51.5%. Germinoma was the most frequent as a single variety. Treatment consisted of surgery, selective chemotherapy and radiation depends on the particular case. The combination of different regimens of chemotherapy was the most

frequent used, in special in those patients with metastasic disease with a poor response.

The survival was 63.6% with complete response, at 5 years, partial response in 12.1% and poor response in 24.2% mainly in patients with metastasic disease. The survival was higher in patients with CNS tumors, and with histology of germinoma.

In this revision the survival was 63.6%, higher than the world reports.

INTRODUCCIÓN:

Los tumores de células germinales gonadal y extragonadal son infrecuentes en niños, son un conjunto de neoplasias que comparten un origen común, las células germinales primordiales. Los tumores de células germinales (TCG) constituyen un 1 al 4% de todas las neoplasias de la infancia y adolescencia, según las diferentes series; con una incidencia anual que se calcula 2.3 al 2.9 casos por millón en niños menores de 15 años ^{1,2,7,18,19}.

Los primeros protocolos de investigación de los tumores de células germinales en niños y adolescentes, fueron fuertemente influenciados por estudios previos en TCG de testículos en adultos, sin embargo, estudios posteriores revelaron características biológicas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas diferentes que requerían consideraciones diferentes. ^{1,2,3}

Las células germinales primordiales aparecen a la 3^a y 4^a semanas de gestación fuera del embrión en la región limitada por el saco vitelino y la alantoides. Al mismo tiempo, las gónadas se empiezan a desarrollar en el embrión como un par de estructuras longitudinales a cada lado de la línea media. Las células germinales emigran en dirección dorsal y a través del mesenterio, desde su sitio de origen en la pared del saco

vitelino hasta el epitelio de la cresta gonadal, este proceso de migración, explica la teoría de la aparición de tumores de células germinales extragonadal, ya que pueden persistir grupos de células en lugares ectópicos en la línea media, área sacrococcígea, retroperitoneo, mediastino o área pineal del cerebro. El tipo de tumor que se origine dependerá del grado de diferenciación que haya adquirido la célula germinal (Clasificación de Teillum) ^{1,18,19}.

El diagnóstico se basa en una exploración física completa, paraclínicos que incluyan niveles séricos de marcadores tumorales, alfa fetoproteína (AFP), hormona gonadotropina coriónica (HGC) fracción beta y deshidrogenasa láctica (LDH), y estudios de imagen para evaluar la extensión tumoral y la presencia o ausencia de metástasis a distancia ^{1,3,4,7,18}. Los estadios de los tumores extragonadales se basa en la resección quirúrgica, presencia de enfermedad residual micro y macroscópica, niveles séricos de los marcadores tumorales y la presencia de ganglios linfáticos positivos y metástasis a distancia (CCGS/POG) ^{1,18,19}.

Dependiendo de la diferenciación histológica, los tumores de células germinales secretan marcadores tumorales (AFP, HGC Y LDH) que se usan para establecer el diagnóstico y seguimiento de estos tumores. Durante los primeros dos años de vida, los niveles de AFP son

altos, por lo que en estos pacientes, los niveles significativamente altos relacionados con la edad pueden considerarse diagnósticos.

Localización extragonadal

Los signos y síntomas de los tumores de células germinales dependen de su localización y patología. Las manifestaciones clínicas iniciales en los niños pueden estar relacionados directamente con el tumor primario, con la existencia de síntomas compresivos, manifestaciones sistémicas, las relacionadas con metástasis a distancia o con la aparición de un síndrome paraneoplásico ^{1,7,8,9,18}.

La localización más frecuente en la infancia es el teratoma sacrococígeo, representa aproximadamente 40% de los casos antes de los 2 años de edad.

La segunda localización más frecuente de los tumores extragonadales es el mediastino, constituye el 46% de todos los tumores de células germinales afectando principalmente a prepúberes y adolescentes.

La histología más frecuente es la de tumor del seno endodérmico, pero también se ha descrito el teratoma inmaduro como de los más frecuentes. El 6% de los tumores de células germinales extragonadal se localizan en SNC, más frecuente el área pineal, y las regiones infra y supraselar, en el diagnóstico es importante la determinación de

marcadores tumorales en el LCR. Aproximadamente un 5% de los tumores de células germinales en niños aparecen en abdomen, la localización más frecuente, retroperitoneo. Del 4-5% de estos tumores se localizan en cabeza y cuello. Otras localizaciones menos frecuentes es en la vagina, habitualmente en niñas menores de 3 años, manifestadas por exudado vaginal sanguinolento, constituyen en 1% de los casos 1,3,7,18,19 .

Los tumores de Células Germinales se caracterizan por un patrón de infiltración local y por extenderse a través de linfáticos y vasos sanguíneos. Así mismo en localizaciones abdominal y cerebral, la diseminación ocurre por ascitis y LCR respectivamente. Los sitios más frecuentes de metástasis ocurren a pulmón e hígado. El patrón de recaída más frecuente es el sitio primario del tumor, presentándose dentro de los primeros dos años del diagnóstico, según algunos estudios.

Tratamiento

Al inicio de los años 80s, la quimioterapia basada en el platino revolucionó el tratamiento de TCG , sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada, iniciando una nueva Era (Era del platino) que aumento significativamente la sobrevida.¹³

En los últimos años se han utilizado distintas estrategias terapéuticas en el tratamiento de los pacientes con tumor de células germinales clasificados como de bajo riesgo, riesgo intermedio y de alto riesgo a nivel gonadal, sin embargo , para los tumores germinales de localización extragonadal se ha observado que el sitio afectado, el estado del tumor al momento del diagnóstico (enfermedad localizada, regional o metastásica) y la histología, influyen en el pronóstico de estos pacientes, utilizando terapias más agresivas (tóxicas) en los pacientes dependiendo de estos parámetros. ^{1,7,18,19}.

En 1997, el Journal Clinic Oncology, publicó la clasificación pronóstica de los TCG extragonadales, tomando en cuenta su localización, niveles de marcadores tumorales al diagnóstico y la presencia u ausencia de metástasis.¹⁶

Clasificación pronóstica de los tumores de células germinales.

BUENO	Primario testicular / retroperitoneal sin metástasis viscerales ni pulmonares, AFP < 1.000 ng/ml y HGC < 5.000 UI/L (1.000 ng/ml) y DHL < 1.5 X ULN 56% de los no seminomas. 5 años PFS 89%. 5 años de supervivencia 92%.	Ningún sitio primario sin metástasis viscerales ni pulmonares. AFP normal, ninguna HGC y DHL. 90% de seminomas. 5 años PFS 82%. 5 años de supervivencia 86%.
-------	---	---

<p>INTER MEDIO</p>	<p>Primario testicular / retroperitoneal sin metástasis viscerales y pulmonares. AFP de 1.000 a 10.000 ng/ml, HGC de 5.000 a 50.000 UI/L. DHL de 1.5 a 10 X ULN. 28% No seminomas. 5 años PFS 75%. 5 años de supervivencia 80%.</p>	<p>Ningún sitio primario sin metástasis viscerales ni pulmonares, AFP normal, ninguna HGC o DHL. 10% de seminomas. 5 años PFS 67%, 5 años de supervivencia 86%.</p>
<p>POBRE</p>	<p>Primario mediastinal o metástasis viscerales no pulmonares. AFP > 10.000 ng/ml, HGC > 50.000 UI/L, DHL > 10 x ULN. 16% No seminomas. 5 años PFS 41%. 5 años de supervivencia 48%.</p>	<p>No hay pacientes clasificados por su pobre pronóstico.</p>

J Clin Oncol.;15(2):594-603. 1997 Feb.

La cirugía como medida terapéutica, a diferencia de otros tumores, juega un rol importante en el tratamiento de los tumores de células germinales, donde su objetivo primordial es la resección completa ^{14,15}.

La radioterapia se utiliza como estrategia terapéutica en los germinomas, no solo de localización en SNC. Además de utilizarse en un

intento de curar pacientes que no han respondido a la quimioterapia o que han recaído tras una respuesta inicial ^{1,18,19}.

La quimioterapia como estrategia terapéutica utilizada en niños y adolescentes con tumores de células germinales se ha generado de estudios realizados en adultos jóvenes. Dado que los tipos histológicos, localización y forma de diseminación son diferentes en niños y adultos. La quimioterapia en niños como tratamiento inicial incluye poliquimioterapia, a partir de los años 80s, la quimioterapia a base de Platino, solo o en combinación con otros quimioterapéuticos, vino a revolucionar el manejo del paciente con tumor germinal, mejorando importantemente la sobrevida y el pronóstico. ^{1,4,6}.

En 1983, Sawada y cols, demostraron la efectividad de los regímenes PVB (Cisplatino, Vinblastina y Bleomicina) y VAC (Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida) en el tratamiento de tumores de saco vitelino humanos heterotransplantados en ratones. Estos estudios fueron la base para estudios de quimioterapia con VAC y Cisplatino en niños y adolescentes ^{18,19}.

Otros estudios han demostrado la eficacia de regímenes de quimioterapia basados en el Cisplatino en tumores de células germinales pediátricos, así mismo, se ha demostrado la alta eficacia y capacidad curativa de los regímenes BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatino),

PVB (Cisplatino, Vinblastina y Bleomicina) y JEP (Carboplatino, Etopósido y Bleomicina) ^{1,4,6,10,11,12,16,17}.

Objetivos:

Determinar la sobrevida de los pacientes con tumores de células germinales extragonadales.

Describir las características demográficas, localización y tratamiento de los pacientes con TCG en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Material y métodos:

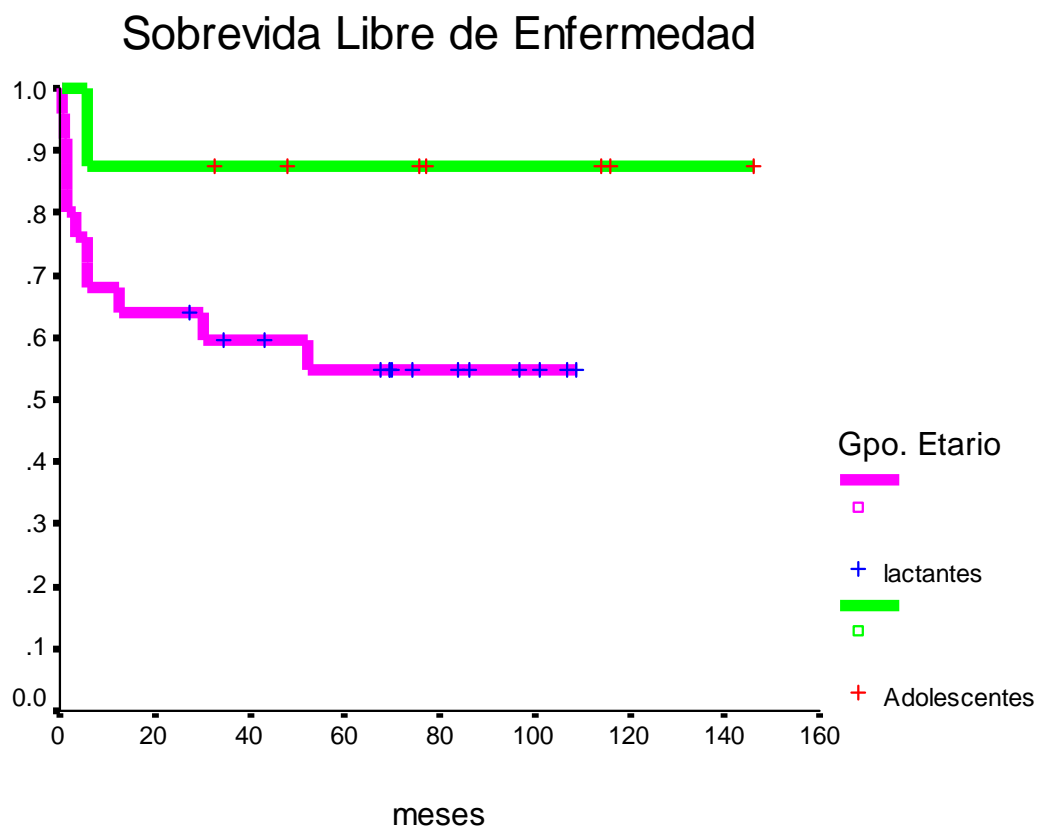
Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional con los expedientes del archivo clínico del INP.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Tumor germinal extragonadal tratados en el INP de 1983 al 1997. Los registros se obtuvieron del Archivo Clínico y del Departamento de Oncología Médica. De cada paciente se registraron las variables epidemiológicas, edad, género, sitio afectado, estado inicial del tumor al diagnóstico (enfermedad localizada, regional o metastásica), variedad histológica, tratamiento, complicaciones y estado actual que permitieron cumplir con nuestros objetivos.

Estas variables se enlistan en la hoja de recolección de datos, en el anexo 1.

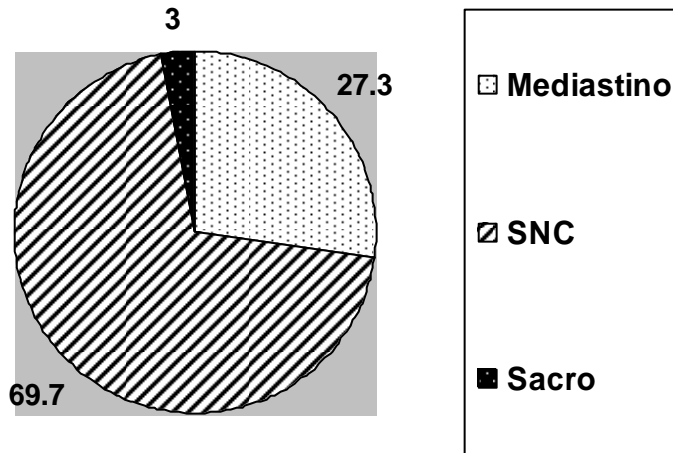
RESULTADOS.

Se revisaron 33 expedientes de pacientes con tumor germinal extragonadal, encontrando 21 varones (63.6%) y 12 mujeres (36.4%), cuyas edades oscilaron entre 23 meses a 209 meses al diagnóstico, con un promedio de 135.21 meses. Presentando mayor sobrevida los pacientes lactantes que adolescentes.



La localización de los tumores fue más frecuente en cerebro encontrando 23 pacientes (69.7%), en segundo lugar mediastino con 9 pacientes (27.3%), en la localización sacrococcígea se presentó 1 pacientes (3%).

Distribución por sitio Afectado



Todos los tumores mediastinales se presentaron en pacientes del sexo masculino. Los primarios del SNC 12 en varones y 11 en mujeres, el único caso de tumor sacrococcígeo fue en mujer.

Se presentó enfermedad metastásica en 7 pacientes (21.2%). La sobrevida fue del 71.5% para los tumores no metastásicos vs 28.5% para los metastásicos. Cabe mencionar que la enfermedad metastásica afectó solo a varones y los sitios afectados con mayor frecuencia fueron pulmón, hígado y SNC.

Cuadro 1. Distribución de casos con Enfermedad Metastásica.

	No. Casos	Mediastino	SNC	Sacroccígeo	Vivos	Muertos
Masc.	7	6	1	0	2	5
Fem.	0	0	0	0	0	0

Encontramos enfermedad regional, definida como fuera del órgano de origen la cual afectaba órganos adyacentes por continuidad en 8 pacientes (24.3%), con sobrevida del 87.5%. En los casos de tumores mediastinales la enfermedad regional se definió como la afección a ganglios regionales, pleura y arcos costales, en SNC fue cuando la enfermedad afectaba el área pineal continua, lo cual no permitió la resección completa del tumor.

Cuadro 2. Distribución de casos con Enfermedad Regional.

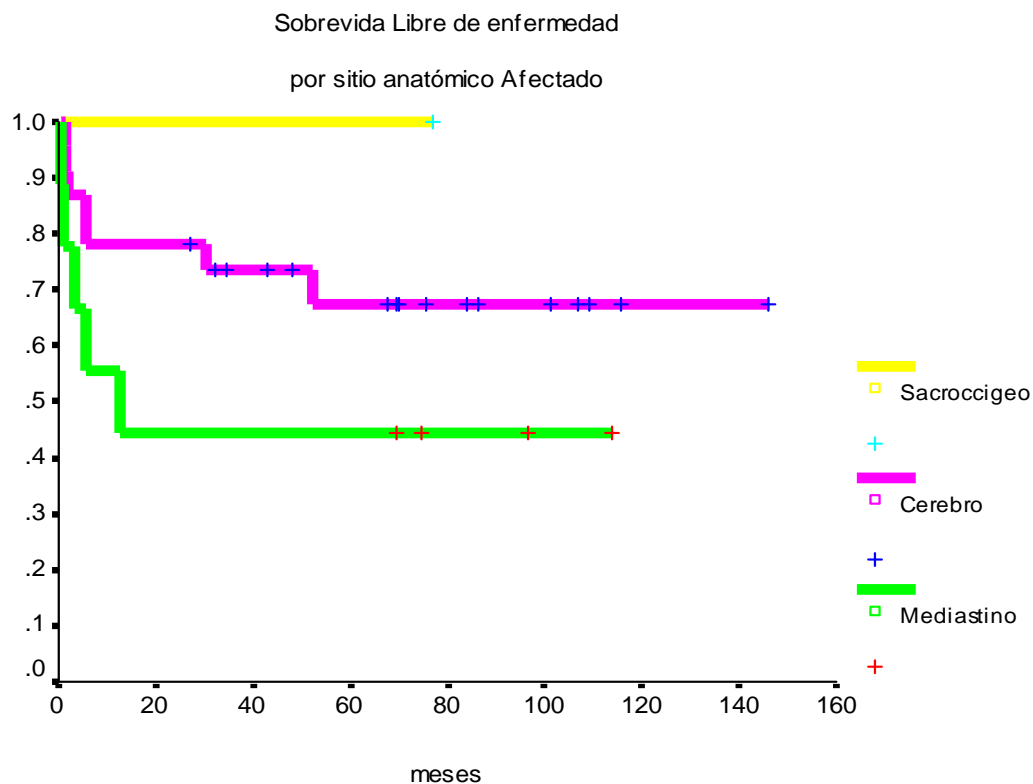
	No. casos	mediastino	SNC	Sacrococcígeo	Vivos	Muertos
Masc.	4	2	2	0	4	0
Fem	4	0	4	0	3	1

Los tumores localizados al órgano de origen fueron 18 (54.5%), con una sobrevida del 72.3%. Cabe mencionar que se obtuvo menor sobrevida que los tumores que afectaban órganos adyacentes por la siguiente razón; 3 pacientes murieron por causas diferentes al tumor, 1 por complicación de quimioterapia (fibrosis pulmonar secundaria a Bleomicina), 1 por Insuficiencia renal (secundaria al Platino) y 1 por hernia del uncus por edema cerebral secundario a radioterapia.

Cuadro 3. Distribución de casos con Enfermedad Localizada.

	No. casos	Mediastino	SNC	Sacroccóigeo	Vivos	Muertos
Masc	10	1	9	0	8	2
Fem	8	0	7	1	5	3

Todos los tumores mediastinales afectaban a varones, de los cuales 5 pacientes fallecieron, todos con enfermedad metastásica. De los cerebrales encontramos 12 en varones y 11 en mujeres, el único caso de tumor sacrococóigeo fue en mujer.



La estirpe histológica del tumor más frecuente fueron los mixtos con 17 casos (51.4%). Cuadro 1.

TUMORES MIXTOS.

Germinoma y teratoma inmaduro	3
CE y teratoma inmaduro	3
CE , CarioCA y teratoma inmaduro	3
TSE y teratoma inmaduro	2
Germinoma y TSE.	1
Germinoma, CE y teratoma inmaduro.	1
TSE y CarioCA.	1
TSE, CarioCA y Teratoma inmaduro.	1

CarioCA y Teratoma inmaduro.	1
CE y Carioca	1
Total.	17

CE= Carcinoembrionario. TSE=Tumor de senos endodérmicos. CarioCA= Coriocarcinoma.

Dentro de los tumores puros encontramos al germinoma como el más frecuente con 14 casos (42.4%) de los cuales 8 se encontraron en varones y 6 en mujeres, y al teratoma inmaduro con 2 casos (6%) en varones.

Todos los pacientes contaban con niveles de marcadores tumorales al diagnóstico, los cuales corresponden con la variedad histológica como ya está descrito en la literatura.

Todos los pacientes fueron sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico diagnóstico-terapéutico, realizando resección completa en 9 pacientes, (27.3%), resección parcial en 18 pacientes (54.5%) y biopsia en 6 pacientes (18.2%) estos últimos por grandes tumores. Solo 3 pacientes requirieron una segunda intervención quirúrgica, para resección de tumor postquimioterapia (1/3), o por recidiva del tumor (2/3), uno de ellos continua con enfermedad.

Los pacientes que recibieron algún tipo de quimioterapia fueron 23 (69.7%).Cuadro 2.

QUIMIOTERAPIA

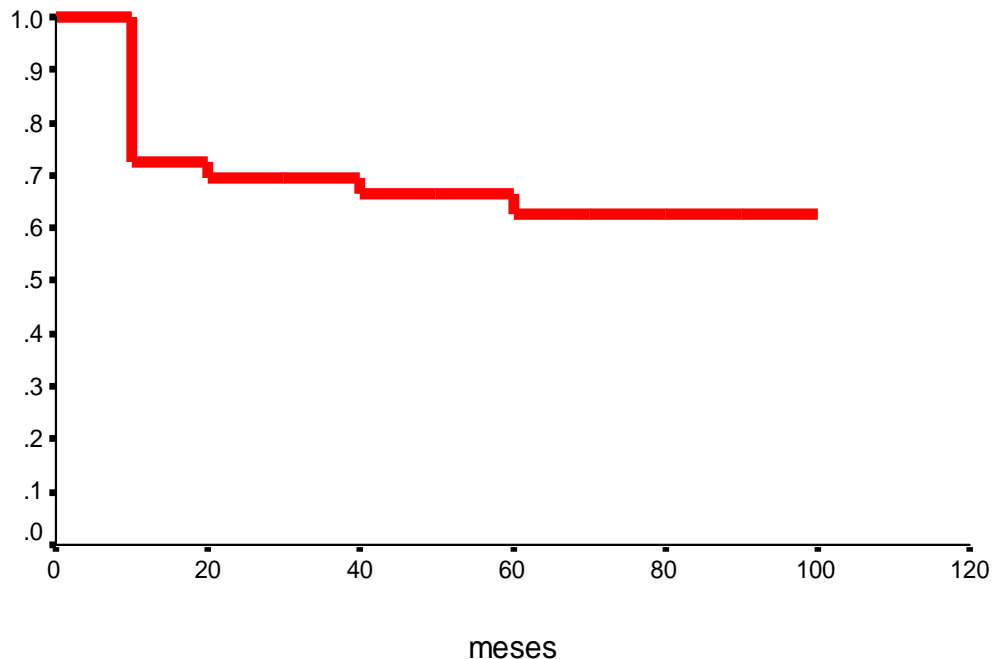
CISCA (CDDP-CFX-ADR)	10
PVB (CDDP-BLEO-Vinb)	4
BEP (CDDP-VP16-Bleo)	2
ICE (Ifos-Carbo-VP16)	1
Otras (CarboPEI, PEI, MOPP, PE, CFM, VP16)	6
Total	23

Siendo la quimioterapia su único régimen terapéutico en 13 (39.4%), la radioterapia en 9 (27.3%), ambos en 10 (30.3%), y en 1 (3%) no recibieron ni radioterapia ni quimioterapia. En 8 pacientes fue necesario el cambio de quimioterapia por mala respuesta, de los cuales 5 murieron. La radioterapia fue utilizada sola o en combinación con quimioterapia en 19 pacientes (57.6%), de los cuales 18 tenían tumores cerebrales, sobreviviendo 15.

La respuesta al tratamiento fue completa con una sobrevida global del 63.6% (21/33). Respuesta parcial del 12.1% (4/33), de los cuales 3 murieron, y sin respuesta en 24.2% (8/33), todos estos fallecieron.

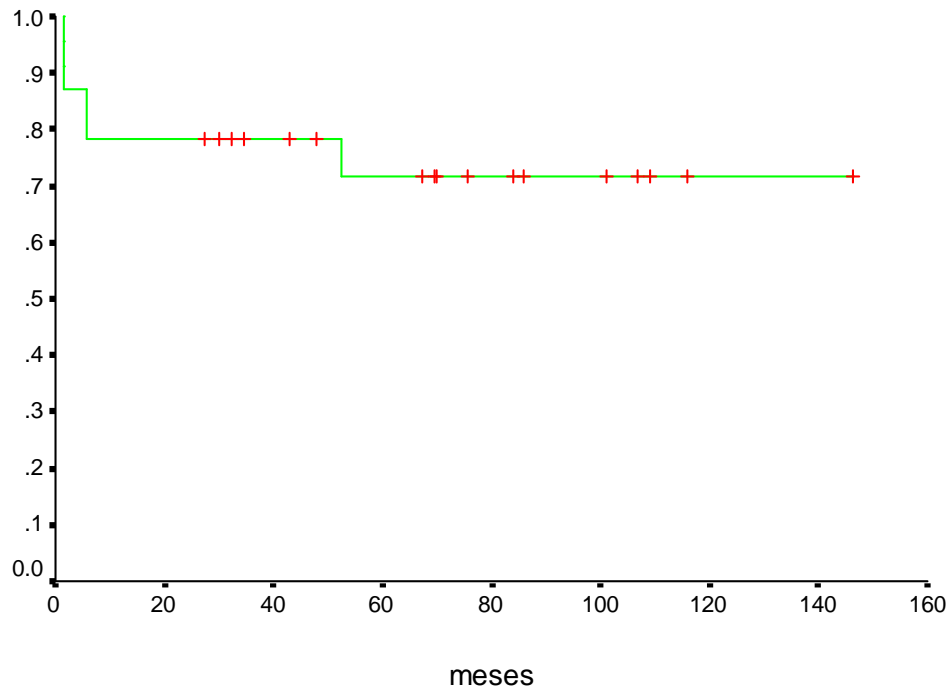
Sobrevida Global

Tumores Germinales Extragonadales



Actualmente se encuentran 22 pacientes vivos (66.7%), 14 masculinos y 8 femeninos, de los cuales 1 persiste con enfermedad, y 11 pacientes muertos (33.3%). La mortalidad fue mayor en los pacientes con tumores mixtos 8 de 17, en comparación de 3 de 16 en los pacientes con tumores puros. Siendo las causas más frecuentes de muerte, el choque mixto y la herniación uncal. De los pacientes con tumor cerebral se obtuvo una sobrevida global del 70 %, sin diferencia significativa entre géneros.

Sobrevida Global SNC



DISCUSIÓN.

Los tumores de células germinales en niños son raros, representan del 1 a 4% de todas las neoplasias en la infancia, la localización extragonadal ocupa un porcentaje significativo que en algunos estudios fue de hasta el 46%.

Schneider y cols, en un estudio reciente presentaron a 47 casos de tumores mediastinales, 26 con estirpe histológica de TCG, 20 casos presentaron al diagnóstico enfermedad metastásica obteniendo una sobrevida menor al 25%, con un promedio de seguimiento de 98 semanas (2 años). De los pacientes con enfermedad localizada a mediastino obtuvieron una sobrevida del 52%. La quimioterapia fue a base de Platino, sin encontrar diferencia significativa entre la

quimioterapia adyuvante vs quimioterapia posterior a resección quirúrgica, así mismo los niveles elevados de marcadores tumorales al momento del diagnóstico se asociaron con mala respuesta al tratamiento. Concluyendo que los TGC extragonadales son una enfermedad rara, que desafortunadamente el porcentaje de curación es menor en comparación a su contraparte gonadal, que los análisis son poco concluyentes por los pocos casos presentados. Los pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico presentan menor sobrevida en comparación con los pacientes con enfermedad localizada a mediastino, que la cirugía continua siendo una arma importante en el tratamiento de estos pacientes, donde la quimioterapia de primera línea la constituye el Platino.²⁵

En esta revisión se registraron 33 pacientes de TCG extragonadal en niño, de los cuales obtuvimos una sobrevida global del 63.6%, mayor que la reportada en la literatura. Los TCG extragonadales, en nuestro estudio afectaron a varones 2:1 con respecto a las mujeres. Así mismo obtuvimos mayor sobrevida en los pacientes con enfermedad no metastásica vs metastásica; los niveles de marcadores tumorales fueron mayores en los pacientes con enfermedad metastásica, lo cual también se relacionó con mala respuesta al tratamiento. Los tumores de estirpe histológica mixta presentaron menor sobrevida en comparación con la histología no mixta. Todos los pacientes requirieron algún tipo de

resección quirúrgica al diagnóstico (biopsia, resecciones parciales o totales), solo 3 pacientes requirieron de resección quirúrgica post-quimioterapia, actualmente los 3 sobreviven, 2 libres de enfermedad y 1 con enfermedad, lo cual habla de la importancia de esta modalidad en el tratamiento de estos pacientes. Así mismo la quimioterapia a base de Platino, fue la más utilizada en nuestro estudio. La radioterapia como modalidad terapéutica solo, o en combinación con la quimioterapia es una herramienta importante, sobretodo en tumores con estirpe histológica de germinoma, obteniendo una buena respuesta. Las causas de muerte se relacionaron con infecciones, complicaciones propias del tumor y por complicaciones de la quimioterapia. Las recaídas se presentaron durante el primer año del tratamiento, con una mayor frecuencia en el sitio primario los que coincide con la literatura.

CONCLUSIONES:

Los TCG extragonadales en niños son raros, que requieren de tratamiento multimodal (cirugía, quimioterapia y radioterapia), que presentan pronóstico variable dependiendo del sitio primario, niveles de los marcadores tumorales al diagnóstico y estirpe histológica.

El Platino, a partir de su descubrimiento constituye el fármaco de primera línea, solo o en combinación con otros quimioterapéuticos, para el tratamiento de estos pacientes, y que ha modificado significativamente la sobrevida.

Referencias bibliográficas

1. Gobel U, Schneider D, Calaminus G, Haas R, Schmidt P, Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann of Oncol* 11: 263-271, 2000.
2. Bokemeyer C, Droz J, Horwich A, Gerl A, Fossa S, Beyer J, Pont J, Schmoll H, Kanz L, Einhorn L, Nichols C, Hartmann J. Extragonadal Seminoma. *Cancer* 91:1394-1401, 2001.
3. Bethel A, Mutabagani K, Hammond S, Besner G, Caniano D, Cooney D. Nonteratomatous Germ Cell Tumors in Children. *J Pediatr Surg* 33:1122-1127, 1998.
4. Mazumdar M, Bajorin D, Bacik J, Higgins G, Motzer R, Bosl G. Predicting Outcome to Chemotherapy in Patients With Germ Cell Tumors: The Value of the Rate of Declite of Human Chorionic Gonadotrophin and Alpha-Fetoprotein During Therapy. *J Clin Oncol* 19: 2534-2541, 2001.
5. Schefer H, Mattmann S, Joss R. Hereditary persistence of Alpha Fetoprotein. *Ann of Oncol* 9: 667-672, 1998.
6. Hartmann J, Nichols R, Droz J, Horwich A, Gerl A, Fossa S, Beyer J, Pont J, Einhorn L, Kanz L, Bokemeyer C. The Relative Risk of Second Nongerminial Malignancies in Patients with Extragonadal Germ Cell Tumors. *Cancer* 88: 2629-2635, 2000.
7. Hartmann J, Einhorn L, Nichols C, Droz J, Horwich A, Gerl A, Fossa S, Beyer J, Pont J, Schmoll H, Kanz L, Bokemeyer C. Second - Line Chemotherapy in Patients With Relapsed Extragonadal Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Results of an International Multicenter Analysis. *J Clin Oncol* 19: 1641- 1648, 2001.
8. Bokemeyer C, Droz J, Horwich A, Gerl A, Fossa S, Beyer J, Pont J, Schmoll H, Kanz L, Einhorn L, Nichols C, Hartmann J. Extragonadal Seminoma. *Cancer* 91:1394-1401, 2001.
9. Hartmann J, Fossa S, Nichols C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Beyer J, Pont J, Fizazi K, Hecker H, Kanz L, Einhorn L, Bokemeyer

- C. Incidence of Metachronous Testicular Cancer in Patients With Extragonadal Germ Cell Tumors. *J Natl Cancer Inst* 93:1733-1738, 2001.
10. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Colombani P, Cushing B, Hawkins E, London W, Giller R, Lauer S. Malignant Mediastinal Germ Cell Tumors: An Intergroup Study. *J Pediatr Surg* 36: 18-24, 2001.
 11. Suster S, Moran C, Domínguez-Malagon H, Quevedo-Blanco P. Germ Cell Tumors of the Mediastinum and Testis: A Comparative Immunohistochemical Study of 120 cases. *Hum Pathol* 29: 737-742, 1998.
 12. Schneider D, Calaminus G, Reinhard H, Gutjahr P, Kremens B, Harms D, Gobel U. Primary Mediastinal Germ Cell Tumors in Children and Adolescents: Results of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 18: 832-839, 2000.
 13. Hartmann J, Nichols C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa S, Beyer J, Pont J, Fizazi K, Einhorn L, Kanz L, Bokemeyer C. Hematologic Disorders Associated With Primary Mediastinal Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:54-61, 2000.
 14. Coogan C, Foster R, Simmons G, Tognoni P, Roth B, Donohue J. Bilateral testicular Tumors. *Cancer* 83: 547-552, 1998.
 15. Pearse I, Glick R, Abramson S, Gerald W, Shamberger R, La Quaglia M. Testicular – Sparing Surgery for Benign Testicular Tumors. *J Pediatr Surg* 34: 1000-1003, 1999.
 16. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin D, Sarosdy M, Vlamis V, Spicer J, Ferrara J, Bosl G, Motzer R. Long-Term Follow – up of Patients With Good – Risk Germ Cell Tumors Treated With Etoposide and Cisplatin. *J Clin Oncol* 15: 2553-2558, 1997.
 17. Motzer R, Mazumdar M, Bajorin D, Bosl G, Lyn P, Vlamis V. High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Cyclophosphamide With Autologous Bone Marrow Transplantation in First-Line Therapy for Patients With Poor-Risk Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 15: 2546-2552, 1997.

18. McCaffrey J, Mazumdar M, Bajorin D, Bosl G, Vlamis V, Motzer R. Ifosfamide - and Cisplatin -Containing Chemotherapy as First-Line Salvage Therapy in Germ Cell Tumors: Response and Survival. *J Clin Oncol* 15: 2559-2563, 1997.
19. Saxman S, Finch D, Gonin R, Einhorn L. Long-Term Follow-Up of a Phase III Study of Three Versus Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Favorable- Prognosis Germ-Cell Tumors: The Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 16: 702-706, 1998.
20. Loehrer P, Gonin R, Nichols C, Weathers T, Einhorn L. Vinblastine Plus Ifosfamide Plus Cisplatin as Initial Salvage Therapy in Recurrent Germ Cell Tumor. *J Clin Oncol* 16: 2500-2504, 1998.
21. Einhorn L, Stender M, Williams S. Phase II Trial of Gemcitabine in Refractory Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 17: 509-511, 1999.
22. Nichols C, Catalano P, Crawford D, Vogelzang N, Einhorn L, Loehrer P. Randomized Comparison of Cisplatin and Etoposide and Either Bleomycin or Ifosfamide in Treatment of Advanced Disseminated Germ Cell Tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 16: 1287-1287, 1998.
23. Porcu P, Bhatia S, Sharma M, Einhorn L. Results of Treatment After Relapse From High-Dose Chemotherapy in Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 18: 1181-1186, 2000.
24. Hale G, Marina N, Jones-Wallace D, Greenwald C, Jenkins J, Rao B, Luo X, Hudson M. Late Effects of Treatment for Germ Cell Tumors During Childhood and Adolescence. *J Pediatr Hematol Oncol* 21: 115-121, 1999.
25. Marina N, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer S, Ablin A, Weetman R, Cullen J, Rogers P, Vinocur C, Stolar C, Rescorla F, Hawkins E, Heifetz S, Rao P, Krailo M, Castleberry R. Complete Surgical Excision Is Effective Treatment for Children With Immature Teratomas With or Without Malignant Elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 17: 2137-2143, 1999.

26. Flechon A, Rivoire M, Biron P, Droz JP. Importance of Surgery as Salvage Treatment After High Dose Chemotherapy Failure in Germ Cell Tumors. *J Urol* 165: 1920-1926, 2001.
27. Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumor: Time course and Prognosis. *Brit J Cancer* 85: 823-826, 2001.
28. Napier MP, Naraghi A, Christmas TJ, Rustin GJS. Long-Term follow-up of Residual masses after chemotherapy in patients with non-seminomatous germ cell tumors. *Brit J Cancer* 83: 1274-1280, 2000.
29. Flechon A, Biron P, Droz JP. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Support in Germ-Cell Tumor Patient Treatment: The French Experience. *Int J Cancer* 83: 844-847, 1999.
30. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, Jones M, Thomson DB, Harvey VJ, Olver IN, Dhillon H, McMullen A, Gebiski VJ, Levi JA, Simes RJ. Comparison of two standard Chemotherapy Regimens for Good-Prognosis Germ-Cell Tumors: a Randomized Trial. *Lancet* 357:739-745, 2001.
31. Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, Quintana E, Rubie H, Edan C, Patte C. Prognostic Factors in Children With Localized Malignant Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 17: 1212-1218, 1999.
32. Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, Pape H, Bamberg M, Engert J, Waag K, Gadner H, Göbel U. Treatment of Recurrent Malignant Sacrococcygeal Germ Cell Tumors: Analysis of 22 patients Registered in the German Protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 19:1951-1960, 2001.
33. Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, Jürgens H, Spaar HJ, Sternschulte W, Waag K, Harms D. Multimodal treatment of Malignant Sacrococcygeal Germ Cell Tumors: A Prospective Analysis of 66 Patients of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol* 19: 1943-1950, 2001.

34. Gordon M, Battiato L, Finch D, Goulet R, Einhorn L. Dramatic Response of Teratoma -Associated Non-Germ-Cell Cancer With All-Trans Retinoic Acid in a Patient with Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Am J Clin Oncol* 24: 269-271, 2001
35. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, Gray E, Mckeever P, Hale J, Bailey S, Oakhill A. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's Second Germ Cell Tumor Study: Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin Are Effective Treatment for Children With Malignant Extracranial Germ Cell Tumors, With Acceptable Toxicity. *J Clin Oncol* 18: 3809-3818, 2000.
36. Vuky J, Bains M, Bacik J, Higgins G, Bajorin D, Mazumdar M, Bosl G, Motzer R. Role of Postchemotherapy Adjunctive Surgery in the Management of Patients With Nonseminoma Arising from the mediastinum. *J Clin Oncol* 19: 682-688, 2001.
37. Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C. Identification of Prognostic subgroups among patients with metastatic IGCCCG poor-prognosis germ-cell cancer: An explorative analysis using cart modeling. *Ann of Oncol* 11: 1115-1120, 2000.
38. Ganjoo K, Rieger K, Kesler K, Sharma M, Heilman D, Einhorn L. Results of Modern Therapy for Patients with Mediastinal Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Cancer* 88: 1051-1056, 2000.
39. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch J, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Fléchon A, De Bono J, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols C, Théodore C, Hartmann J, Schmoll HJ, Kaye S, Culine S, Droz JP, Mahé C. Viable Malignant Cells After Primary Chemotherapy for Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Role of Postsurgery Chemotherapy- Results From an International Study Group. *J Clin Oncol* 19: 2647-2657, 2001.
40. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, Jones WG, Williams MV, Oliver RT, Newlands ES, Mead GM, Cullen MH, Kaye SB, Rustin GJS, Cook PA. Prognostic Factors in

Patients Progressing after Cisplatin-based Chemotherapy for Malignant Non-seminomatous Germ Cells Tumors. Br J Cancer 80: 1392-1399, 1999.

41. M. Villa, M. A. Díaz, L. Madero. Hematología y Oncología Pediátricas. Págs. 595- 610, 1997.
42. Pizzo P.A, Poplack D.G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third Edition, pags. 921-945, 1997.

ANEXO 1

Sobrevida de los Tumores de Células germinales extragonadales en niños del INP.

Hoja de recolección de datos.

Nombre: _____

Registro: _____

I.- VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS.

1.- Género:

M – 0 F – 1

2.- Edad al diagnóstico:

--	--	--	--

Años

Meses

3.- Fecha del diagnóstico:

--	--	--	--	--	--

4.- Sitio afectado:

- 1) Mediastino
- 2) Cerebro
- 3) Abdominal
- 4) Sacrococcígeo
- 5) Cabeza y cuello
- 6) Otros _____

5.- Estadío o invasión: _____

Sitios y número de Metástasis _____

II.- VARIEDAD HISTOLÓGICA:

6.- Diagnóstico histológico:

- 1) Germinoma
- 2) Tumor de senos endodérmicos
- 3) Carcinoma embrionario
- 4) Coriocarcinoma
- 5) Teratoma inmaduro
- 6) Mixtos

IV.- MARCADORES TUMORALES:

7.- Alfa feto proteína: _____

8.- Fracción B HGC: _____

9.- LDH: _____

V.- TRATAMIENTO:

10.- Quirúrgico

- 1) Resección completa
- 2) Resección parcial
- 3) Biopsia

11.- Quimioterapia:

- 1) Si
- 2) No

12.- Esquema quimioterapia

- 1) CISCA
- 2) PVB
- 3) BEP
- 4) ICE
- 5) Combinados
- 6) Otros

13.- Cambio de Esquema de quimioterapia

- 1) Si
- 2) No

14.- Radioterapia

- 1) Si
- 2) No

15.- Respuesta al tratamiento:

- 1) Respuesta completa
- 2) Respuesta parcial
- 3) Progresión Tumoral
- 4) Se desconoce

VI.- COMPLICACIONES

16.- Causa de muerte: _____

1)

VII.- ESTADO ACTUAL:

- 1) Vivo
- 2) Muerto